

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok  
Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok  
Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok  
Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok:

Jeden ml roztoku obsahuje 1 mg treprostínilu (ako sodná soľ).  
Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 10 mg treprostínilu (ako sodná soľ).

#### *Pomocné látky so známym účinkom*

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 36,8 mg (1,60 mmol) sodíka.

### Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok:

Jeden ml roztoku obsahuje 2,5 mg treprostínilu (ako sodná soľ).  
Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 25 mg treprostínilu (ako sodná soľ).

#### *Pomocné látky so známym účinkom*

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 37,3 mg (1,62 mmol) sodíka.

### Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok:

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg treprostínilu (ako sodná soľ).  
Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 50 mg treprostínilu (ako sodná soľ).

#### *Pomocné látky so známym účinkom*

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 39,1 mg (1,70 mmol) sodíka.

### Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok:

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg treprostínilu (ako sodná soľ).  
Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 100 mg treprostínilu (ako sodná soľ).

#### *Pomocné látky so známym účinkom*

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 37,4 mg (1,63 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok bez viditeľných častíc s pH 6,0 – 7,2 a osmolalitou od 253 do 284 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Trepulmix je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s funkčnou triedou WHO III alebo IV a:

- neoperovateľnou chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH) alebo
- pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po chirurgickej liečbe

na zlepšenie tolerancie záťaže.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Trepulmixom by mali začať a sledovať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pľúcnej hypertenzie. Liečba sa má začať pod starostlivým lekárskeym dohľadom v liečebnom zariadení schopnom poskytnúť intenzívnu starostlivosť.

#### Dávkovanie

Odporúčaná začiatočná rýchlosť infúzie je 1,25 ng/kg/min. Ak sa táto začiatočná dávka zle znáša, rýchlosť infúzie sa má znížiť na 0,625 ng/kg/min.

#### *Úpravy dávky*

Rýchlosť infúzie sa má zvyšovať pod lekárskeym dohľadom v prídavkoch do 1,25 ng/kg/min týždenne počas prvých štyroch týždňov liečby a potom do 2,5 ng/kg/min týždenne.

Dávka sa má upraviť na individuálnom základe a pod lekárskeym dohľadom, aby sa dosiahla udržiavacia dávka, pri ktorej sa symptómy zlepšia a ktorú pacient znáša.

Počas sledovacej fázy klinického skúšania u pacientov s CTEPH boli priemerné dávky dosiahnuté po 12 mesiacoch 31 ng/kg/min, po 24 mesiacoch 33 ng/kg/min a po 48 mesiacoch 39 ng/kg/min. Príslušné maximálne dávky pozorované v klinickom skúšaní boli 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min a 50 ng/kg/min.

Náhle vysadenie alebo neočakávané významné zníženia dávky treprostínilu môžu spôsobiť návrat symptómov chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie. Preto sa odporúča vyhnúť sa prerušeniu liečby treprostínilom a znova začať infúziu čo najskôr po náhlom náhodnom znížení dávky alebo prerušení liečby. Optimálnu stratégiu na opätovné zavedenie infúzií treprostínilu má v závislosti od prípadu určiť kvalifikovaný zdravotnícky personál. Vo väčšine prípadov možno po prerušení do 4 hodín opäť začať s infúziou treprostínilu s použitím rovnakej rýchlosti dávky; prerušenia až na 24 hodín môžu vyžadovať zníženie dávky až o 50 % poslednej dávky s následnou titráciou na klinicky účinnú dávku. Prerušenie na dlhšie obdobia môžu vyžadovať retitráciu dávky treprostínilu z ešte nižších rýchlostí prietoku. V každom prípade sa má treprostínil opakovane zaviesť pod lekárskeym dohľadom.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie pečene*

Začiatočná dávka Trepulmixu sa má znížiť na 0,625 ng/kg/min a zvyšovanie prírastku dávky sa má vykonať opatrne (pozri časť 5.2). Prírastky pri zvýšení dávky by sa mohli znížiť na 0,625 ng/kg/min, ale konečné rozhodnutie o prírastkoch dávky je na zvážení ošetrojúceho lekára.

Upozorňujeme, že závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) je uvedená ako kontraindikácia pre použitie treprostínilu, pozri časť 4.3.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Keďže u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne klinické štúdie, pre pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa liečby. Keďže sa treprostínil a jeho metabolity vylučujú prevažne močom, pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť, aby sa zabránilo škodlivým následkom spojeným s možným zvýšením systémovej expozície.

### *Starší pacienti*

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o treprostinile u starších pacientov. Pri liečbe starších pacientov sa odporúča opatrnosť z dôvodu vyššieho výskytu poruchy funkcie pečene a/alebo obličiek.

### *Obézni pacienti*

Liečba obéznych pacientov (hmotnosť  $\geq 30$  % vyššia ako ideálna hmotnosť) sa má začať a zvyšovať dávkami vypočítanými na základe ich ideálnej hmotnosti. Viac informácií sa nachádza v časti 5.2.

### *Pediatrická populácia*

Použitie treprostinilu u detí a dospelých na indikáciu CTEPH nie je relevantné.

### Spôsob podávania

Trepulmix je na subkutánne použitie. Liek sa podáva neriedený formou kontinuálnej infúzie cez podkožný katéter s použitím ambulantnej infúznej pumpy.

Zdravotnícky pracovník zodpovedný za liečbu musí zabezpečiť, aby bol pacient plne zaškolený a vedel kompetentne používať zvolené infúzne zariadenie. Všetci pacienti musia byť poučení, pokiaľ ide o prípravu infúzneho rezervoára treprostinilu a preplachovanie rozvodových infúzných hadičiek a spojení. Pacient musí mať k dispozícii písomné pokyny buď od výrobcu pumpy, alebo špeciálne prispôbené rady od predpisujúceho lekára. To zahŕňa požadované normálne úkony týkajúce sa podania lieku, rady ako riešiť upchatie a iné problémy s pumpou, ako aj podrobnosti o tom, koho kontaktovať v prípade naliehavej situácie.

Aby sa predišlo prerušeniam podávania lieku, pacient musí mať prístup k záložnej infúznej pumpe a subkutánnej infúznej súprave pre prípad, že by došlo k náhodnej poruche súpravy na podávanie.

Ambulantná infúzna pumpa použitá na subkutánne podávanie nezriedeného Trepulmixu má byť:

- malá a ľahká,
- schopná upravovať rýchlosť infúzie s prírastkami o 0,002 ml/hod. alebo menej,
- vybavená zariadením signalizujúcim prerušenie, vybitie batérie, chybu v programe a poruchu motora,
- presná v rozmedzí +/- 6 % naprogramovanej rýchlosti podávania,
- poháňaná pozitívnym pretlakom (nepretržitá alebo pulzná).

Rezervoár musí byť vyrobený z polypropylénu alebo zo skla.

Pacienti musia byť dôkladne zaškolení v používaní a programovaní pumpy a v pripojení a údržbe infúznej súpravy.

Preplachovanie infúznej hadičky v čase pripojenia na pacienta môže vyvolať náhodné predávkovanie. Viac informácií o symptómoch a liečbe predávkovania sa nachádza v časti 4.9 tohto dokumentu.

Trepulmix je dostupný v koncentráciách 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml a 10 mg/ml.

Pri subkutánnej infúzii sa Trepulmix podáva bez ďalšieho riedenia vypočítanou rýchlosťou subkutánnej infúzie (ml/hod.) na základe pacientovej dávky (ng/kg/min), hmotnosti (kg) a použitej sily injekčnej liekovky (mg/ml) Trepulmixu. Počas použitia sa môže podať jeden rezervoár (injekčná striekačka) nezriedeného Trepulmixu do 72 hodín pri teplote 37 °C. Rýchlosť subkutánnej infúzie sa vypočíta pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod.)} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min)} \times \text{Hmotnosť (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Sila injekčnej liekovky Trepulmixu (mg/ml)}}$$

\*Konverzný faktor  $0,00006 = 60 \text{ min/hodinu} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

S cieľom vyhnúť sa chybám pri výpočte z dôvodu zložitého vzorca si pozrite nižšie uvedené tabuľky na výpočet dávky. Pre každú silu lieku je k dispozícii jedna tabuľka na výpočet dávky.

Príklady výpočtov pre *subkutánne infúzie*:

Príklad 1:

Pre osobu s hmotnosťou 60 kg pri odporúčanej začiatkovej dávke 1,25 ng/kg/min sa pri použití sily injekčnej liekovky Trepulmixu 1 mg/ml rýchlosť infúzie vypočíta nasledovne:

$$\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod.)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Príklad 2:

Pre osobu s hmotnosťou 65 kg pri dávke 40 ng/kg/min sa pri použití sily injekčnej liekovky Trepulmixu 5 mg/ml rýchlosť infúzie vypočíta nasledovne:

$$\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod.)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Tabuľka 1-1 poskytuje vodidlo pre rýchlosť podávania subkutánnej infúzie Trepulmixu 1 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam do 42,5 ng/kg/min.

**Tabuľka 1-1:**

**Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Trepulmix 1 mg/ml**

Dávka (ng/kg/min)	Hmotnosť pacienta (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

Tieňované políčka označujú najvyššiu rýchlosť infúzie, ktorá je možná pri 3 ml injekčnej striekačke vymieňanej každé tri dni.

Tabuľka 1-2 poskytuje vodidlo pre rýchlosť podávania subkutánnej infúzie Trepulmixu 2,5 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam do 42,5 ng/kg/min.

**Tabuľka 1-2:**

**Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Trepulmix 2,5 mg/ml**

Dávka (ng/kg/min)	Hmotnosť pacienta (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8,75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11,25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12,5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16,25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
17,5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
18,75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21,25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22,5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
27,5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37,5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
40	0,024	0,029	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42,5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

Tieňované políčka označujú najvyššiu rýchlosť infúzie dodávanú 3 ml injekčnou striekačkou vymieňanou každé tri dni.

Tabuľka 1-3 poskytuje návod na rýchlosť podávania subkutánnej infúzie Trepulmixu 5 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam až do 80 ng/kg/min.

**Tabuľka 1-3:**

**Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Trepulmix 5 mg/ml**

Dávka (ng/kg/min)	Hmotnosť pacienta (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
37,5	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
40	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
45	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
50	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
55	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
70	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
75	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

Tieňované políčka označujú najvyššiu rýchlosť infúzie dodávanú 3 ml injekčnou striekačkou vymieňanou každé tri dni.

Tabuľka 1-4 poskytuje vodidlo pre rýchlosť podávania subkutánnej infúzie Trepulmixu 10 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam do 155 ng/kg/min.

**Tabuľka 1-4:**

**Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Trepulmix 10 mg/ml**

Dávka (ng/kg/min)	Hmotnosť pacienta (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
100	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

Tieňované políčka označujú najvyššiu rýchlosť infúzie, ktorá je možná pri 3 ml injekčnej striekačke vymieňanej každé tri dni.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pľúcna venookluzívna choroba.
- Závažné dekompenzované zlyhávanie ľavého srdca.
- Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).
- Aktívny gastrointestinálny vred, intrakraniálna hemorágia, gastrointestinálne poranenie alebo iné gastrointestinálne krvácanie.
- Vrodené alebo získané poruchy chlopní s klinicky významnou dysfunkciou myokardu nesúvisiacou s pľúcnou hypertenziou.
- Závažná ischemická choroba srdca alebo nestabilná angína.
- Infarkt myokardu v priebehu posledných šiestich mesiacov.
- Závažné arytmie.
- Cerebrovaskulárne príhody (napr. prechodný ischemický atak, mŕtvica) v priebehu posledných troch mesiacov.
- Súbežné podávanie s inými prostanoidmi.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Všeobecná liečba

Pri rozhodovaní o začatí liečby treprostiniom je potrebné zohľadniť vysokú pravdepodobnosť, že kontinuálna infúzia bude musieť pokračovať dlhší čas. Preto sa má starostlivo zvážiť pacientova schopnosť akceptovať zavedený katéter a byť zodpovedný za katéter za a infúznu súpravu. Zdravotnícky tím zodpovedný za liečbu musí zabezpečiť, aby bol pacient plne zaškolený a vedel kompetentne používať zvolené infúzne zariadenie (pozri časť 4.2).

Treprostinil je silné pľúcne a systémové vazodilatancium. U účastníkov s existujúcim nízkym systémovým arteriálnym tlakom môže liečba treprostiniom zvýšiť riziko systémovej hypotenzie. Liečba sa neodporúča u pacientov so systolickým arteriálnym tlakom nižším ako 85 mmHg. Počas akejkoľvek zmeny dávky sa odporúča sledovať systémový krvný tlak a srdcovú frekvenciu s pokynmi na ukončenie infúzie, ak sa vyvinú symptómy hypotenzie alebo sa zistí systolický krvný tlak 85 mmHg alebo nižší.

Ak sa u pacienta objaví počas liečby treprostiniom pľúcny edém, musí sa zvážiť možnosť súbežnej pulmonárnej venookluzívnej choroby. Liečba sa má ukončiť, pretože pulmonárna venookluzívna choroba je kontraindikáciou liečby treprostiniom (pozri časť 4.3).

Opatrnosť sa odporúča v prípadoch, keď treprostinil môže zvýšiť riziko krvácania inhibíciou agregácie krvných doštičiek (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Vysadenie lieku

Náhle vysadenie alebo neočakávané výrazné zníženia dávky treprostinilu môžu vyvolať recidívu pľúcnej hypertenzie (pozri časť 4.2).

#### Osobitné skupiny pacientov

U pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek sa má liek podávať opatrne (pozri časť 4.2). Keďže sa treprostinil a jeho metabolity vylučujú prevažne močom, pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť, aby sa zabránilo škodlivým následkom spojeným s možným zvýšením systémovej expozície (pozri časť 4.2).



### Obsah sodíka

#### *Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok*

Tento liek obsahuje 36,8 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke s dávkou 1 mg/ml, čo podľa odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie zodpovedá 1,8 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého človeka.

#### *Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok*

Tento liek obsahuje 37,3 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke s dávkou 2,5 mg/ml, čo podľa odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie zodpovedá 1,9 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého človeka.

#### *Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok*

Tento liek obsahuje 39,1 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke s dávkou 5 mg/ml, čo podľa odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie zodpovedá 2,0 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého človeka.

#### *Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok*

Tento liek obsahuje 37,4 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke s dávkou 10 mg/ml, čo podľa odporúčania Svetovej zdravotníckej organizácie zodpovedá 1,9 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého človeka.

To majú vziať do úvahy pacienti, ktorí majú diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

### Súbežné podávanie liekov

Súbežné podávanie inhibítorov enzýmov cytochrómu P450 (CYP2C8) (ako je napr. gemfibrozil) môže viesť k zvýšeniu expozície ( $C_{max}$  aj AUC) treprostinilu. Zvýšením expozície sa pravdepodobne zvýši výskyt nežiaducich udalostí spojených s podávaním treprostinilu. Preto je potrebné zvážiť zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie induktorov enzýmu CYP2C8 (ako je napr. rifampicín) môže viesť k zníženiu expozície treprostinilu. Znížením expozície sa pravdepodobne zníži klinická účinnosť. Preto je potrebné zvážiť zvýšenie dávky treprostinilu (pozri časť 4.5).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Súbežné podávanie s diuretikami, antihypertenzívami alebo inými vazodilatanciami

Súbežné podávanie treprostinilu s diuretikami, antihypertenzívami alebo inými vazodilatanciami zvyšuje riziko systémovej hypotenzie.

### Súbežné podávanie s inhibítormi agregácie krvných doštičiek vrátane liekov NSAID a antikoagulancií

Treprostinil môže inhibovať funkciu krvných doštičiek. Súbežné podávanie treprostinilu s inhibítormi agregácie krvných doštičiek vrátane liekov NSAID, s donormi oxidu dusnatého alebo antikoagulanciami môže zvýšiť riziko krvácania. Je potrebné starostlivo sledovať pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá. U pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá, sa treba vyhnúť súbežnému použitiu iných inhibítorov agregácie krvných doštičiek.

### Súbežné podávanie s induktormi/inhibítormi enzýmov cytochrómu P450 (CYP2C8)

#### *Gemfibrozil a iné inhibítory CYP2C8*

Vo farmakokinetických štúdiách s perorálnym treprostinil diolamínom u ľudí sa preukázalo, že súbežné podávanie inhibítora enzýmov cytochrómu P450 (CYP2C8) gemfibrozilu zdvojnásobuje expozíciu treprostinilu ( $C_{max}$  aj AUC). V prípade, že po titračnej fáze je k pacientovej medikácii pridaný alebo je z nej vyradený inhibítor CYP2C8 (napr. gemfibrozil, trimetoprim a deferasirox), je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostinilu.

#### Rifampicín a iné induktory CYP2C8

Vo farmakokinetických štúdiách s perorálnym treprostiniol diolamínom u ľudí sa preukázalo, že súbežné podávanie induktora enzýmu CYP2C8 rifampicínu znižuje expozíciu treprostiniolu (približne o 20 %). V prípade, že po titračnej fáze je k pacientovej medikácii pridaný alebo je z nej vyradený rifampicín, je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostiniolu.

Aj iné induktory CYP2C8 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) môžu znižovať expozíciu treprostiniolu. V prípade, že po titračnej fáze je k pacientovej liečbe pridaný alebo je z nej vyradený inhibítor CYP2C8, je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostiniolu.

#### Súbežné podávanie s bosentanom

Vo farmakokinetickej štúdiu u ľudí, v ktorej boli súbežne podávané bosentan (250 mg/deň) a treprostiniol diolamín (perorálna dávka 2 mg/deň), sa nepozorovala žiadna farmakokinetická interakcia medzi treprostiniolom a bosentanom.

#### Súbežné podávanie so sildenafilom

Vo farmakokinetickej štúdiu u ľudí, v ktorej boli súbežne podávané sildenafil (60 mg/deň) a treprostiniol diolamín (perorálna dávka 2 mg/deň), sa nepozorovala žiadna farmakokinetická interakcia medzi treprostiniolom a sildenafilom.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití treprostiniolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska účinkov na graviditu (pozri časť 5.3). Treprostiniol sa má používať počas gravidity len ak možný prínos pre matku prevyšuje možné riziko pre plod.

#### Ženy vo fertílno m veku

Počas liečby treprostiniolom sa odporúča používanie antikoncepcie.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa treprostiniol vylučuje do ľudského mlieka. Dojčiacim ženám, ktoré užívajú treprostiniol, sa má odporučiť, aby dojčenie prerušili.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Treprostiniol má na začiatku liečby alebo po úpravách dávky malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu ich sprevádzať nežiaduce účinky, ako je symptomatická systémová hypotenzia alebo závrat, ktoré môžu narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Okrem lokálnych účinkov spôsobených podávaním treprostiniolu subkutánnou infúziou, ako sú bolesť v mieste podania infúzie a reakcia v mieste podania infúzie, nežiaduce reakcie treprostiniolu súvisia s farmakologickými vlastnosťami prostacyklínov.

#### Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa uprednostnených výrazov MedDRA podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Výskyt nežiaducich reakcií uvedených nižšie je vyjadrený podľa týchto kategórií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Výskyt
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat	Časté
Poruchy oka	Edém očného viečka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Vazodilatácia	Veľmi časté
	Hypotenzia	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevôľnosť	Veľmi časté
	Dyspepsia	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Časté
	Pruritus	Menej časté
	Exantém	Menej časté
Kostrová a svalová sústava a spojivové tkanivo	Bolesť čeluste	Veľmi časté
	Myalgia, artralgia	Časté
	Bolesť v končatinách	Časté
	Bolesť chrbta	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na mieste zavedenia infúzie, reakcia, krvácanie alebo hematóm na mieste zavedenia infúzie	Veľmi časté
	Edém	Časté
	Návaly horúčavy	Časté
	Znížená chuť do jedla	Menej časté
	Únava	Menej časté

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Prihody krvácania*

V dôsledku účinkov na agregáciu krvných doštičiek môže treprostinil zvýšiť riziko krvácania, pretože v kontrolovaných klinických štúdiách sa v prípade PAH pozoroval zvýšený výskyt epistaxy a gastrointestinálneho (GI) krvácania (vrátane gastrointestinálnej hemorágie, rektálnej hemorágie, krvácania z ďasien a melény).

##### Udalosti pozorované počas klinickej praxe:

Okrem nežiaducich reakcií hlásených z klinických skúšaní u pacientov s PAH boli počas používania treprostinilu po schválení v iných indikáciách identifikované nasledujúce udalosti. Keďže sú hlásené dobrovoľne z populácie neznámej veľkosti, nie je možné odhadnúť frekvenciu. Boli hlásené tieto udalosti: infekcia na mieste zavedenia infúzie, vytvorenie abscesu na mieste zavedenia podkožnej infúzie, trombocytopenia a bolesť kostí.

Okrem toho boli zriedkavo hlásené generalizovaná vyrážka, niekedy makulárna alebo papulárna, a celulitída.

##### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Medzi symptómy predávkovania treprostinilom patria návaly horúčavy, bolesť hlavy, hypotenzia, nevoľnosť, vracanie a hnačka. Pacienti so symptómami predávkovania majú po konzultácii so svojim

lekárom okamžite znížiť dávku treprostinilu v závislosti od závažnosti symptómov, kým príznaky predávkovania neodznejú. Dávkovanie sa má opatrne obnoviť pod lekárske dohľadom a pacient sa má pozorne sledovať z hľadiska návratu nežiaducich symptómov.

Nie je známe žiadne antidotum.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, antiagreganciá trombocytov okrem heparínu  
ATC kód: B01AC21

#### Mechanizmus účinku

Treprostinil je analóg prostacyklínu.

Má priamy vazodilatačný účinok na pľúcny a systémový arteriálny obeh a inhibuje agregáciu krvných doštičiek.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V randomizovanom, multicentrickom, kontrolovanom klinickom skúšaní bolo celkovo liečených 105 dospelých pacientov (53,3 %) a pacientok (46,7 %) s neoperovateľnou CTEPH alebo s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po pľúcnej endarterektómii (18 – 88 rokov, priemerný vek 64 rokov). Pacienti museli mať diagnostikovanú závažnú CTEPH, definovanú podľa (ne)odporúčaného 6-minútového testu chôdze (6MWT) od 150 m do 400 m a zaradenie do funkčnej triedy WHO/NYHA III alebo IV. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín liečených treprostinilom (53 pacientov liečených vysokými dávkami a 52 pacientov liečených nízkymi dávkami subkutánnej (s.c.) infúzie počas celkovo 24 týždňov) nasledovne. V skupine liečenej vysokými dávkami bola pacientom podávaná subkutánna dávka s použitím infúznej pumpy, ktorá sa počas prvých 12 týždňov zvyšovala z približne 1 ng/kg/min na cieľovú dávku približne 30 ng/kg/min, po ktorej nasledovalo 12 týždňov stabilnej perfúzie; v skupine, ktorej boli podávané nízke dávky, bola cieľová dávka približne 3 ng/kg/min podľa rovnakej schémy.

Analýza primárnej účinnosti bola založená na individuálnom rozdiel medzi údajmi 6MWT vo východiskovom bode a po 24 týždňoch. Treprostinil zlepšil vzdialenosť pri 6-minútovom teste chôdze (6MWT, 6-minútový test chôdze: východiskový stav verus 24 týždňov liečby) priemerne o 45,43 m v skupine liečenej vysokými dávkami v porovnaní s 3,83 m v skupine liečenej nízkymi dávkami ( $p < 0,05$ , ANCOVA). Merania skúmanej sekundárnej účinnosti (nízke verus vysoké) po 24 týždňoch liečby preukázali významné zlepšenia vo funkčnej triede NYHA (New York Heart Association), hemodynamických parametroch (priemerná pľúcna vaskulárna rezistencia, priemerný pľúcny arteriálny tlak, priemerný kardiálny výdaj a priemerný kardiálny index) a medián pro-BNP (hodnoty mozgového natriuretického peptidu) v prospech skupiny liečenej vysokými dávkami. Medzi týmito dvomi testovanými skupinami sa nepozorovali významné rozdiely v počte pacientov, u ktorých sa prejavilo „klinické zhoršenie“ definované ako zníženie 6MWD o 20 % v porovnaní s východiskovým stavom, zhoršenie funkčnej triedy NYHA a/alebo hospitalizácia v dôsledku CTEPH s potrebou ďalšej špecifickej liečby pľúcnej hypertenzie. Vysoké dávky treprostinilu nevykazovali významné zmeny v Borgovom skóre dyspnoe (meranom počas 6MWT) alebo v celkovom skóre kvality života posúdenom na základe Minnesotského dotazníka o živote so srdcovým zlyhaním.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Distribúcia

U ľudí sa zvyčajne dosiahli rovnovážne koncentrácie v plazme do 15 až 18 hodín po začatí buď subkutánnej alebo intravenózne infúzie treprostinilu. Rovnovážne koncentrácie treprostinilu v plazme sú závislé od dávky pri rýchlostiach infúzie 2,5 až 125 ng/kg/min.

Priemerný zjavný polčas eliminácie po subkutánnom podaní je v rozsahu od 1,32 do 1,42 hodiny po infúzii v trvaní 6 hodín, 4,61 hodiny po infúzii v trvaní 72 hodín a 2,93 hodiny po infúzii trvajúcej minimálne tri týždne. Priemerný distribučný objem treprostínilu je v rozsahu od 1,11 do 1,22 l/kg a plazmatický klírens je v rozsahu od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Klírens je nižší u obeznych účastníkov (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).

V sedemdňovej chronickej farmakokinetickej štúdií so 14 zdravými dobrovoľníkmi s dávkami treprostínilu v rozsahu od 2,5 do 15 ng/kg/min podávanými subkutánnou infúziou dosiahli rovnovážne koncentrácie treprostínilu v plazme dvakrát maximálne hladiny (o 1.00 hodine a 10.00 hodine) a dvakrát minimálne hladiny (o 7.00 hodine a 16.00 hodine). Maximálne koncentrácie boli približne o 20 % až 30 % vyššie ako minimálne koncentrácie.

#### Eliminácia

V štúdií vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi s použitím [<sup>14</sup>C] rádioaktívneho treprostínilu sa počas obdobia 224 hodín získalo 78,6 %, resp. 13,4 % subkutánnej rádioaktívnej dávky v moči a stolici. Nebol pozorovaný ani jeden hlavný metabolit. V moči sa zistilo päť metabolitov v rozsahu od 10,2 % do 15,5 % podanej dávky. Týchto päť metabolitov tvorilo celkovo 64,4 %. Tri sú produkty oxidácie bočného reťazca 3-hydroxyloktyle, jeden je glukurokonjugovaný derivát (glukuronid treprostínilu) a jeden nie je identifikovaný. Iba 3,7 % dávky sa získalo v moči ako nezmenený pôvodný liek.

V *in vitro* štúdií sa nepreukázal inhibičný potenciál treprostínilu na izoenzýmy ľudského hepatálneho mikrozomálneho cytochrómu P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A).

Okrem toho, podávanie treprostínilu nemalo indukčný účinok na hepatálny mikrozomálny proteín, celkový obsah cytochrómu (CYP) P450 alebo na pôsobenie izoenzýmov CYP1A, CYP2B a CYP3A.

#### Insuficiencia pečene

U pacientov s portopulmonárnou hypertenziou a miernou (n = 4) alebo stredne závažnou (n = 5) insuficienciou pečene bola AUC<sub>0-24 h</sub> pri subkutánnej dávke treprostínilu 10 ng/kg/min počas 150 minút, čo je zvýšenie o 260 %, respektíve 510 % v porovnaní so zdravými účastníkmi. Klírens u pacientov s insuficienciou pečene sa znížil až o 80 % v porovnaní so zdravými dospelými (pozri časť 4.2).

#### Starší pacienti

Podľa multivariačnej analýzy združených štúdií mali pacienti vo vekovej skupine ≥ 65 rokov mierne zníženie plazmatického klírnsu treprostínilu. Väčšina publikácií sa však týkala buď zdravých dobrovoľníkov alebo pacientov s PAH. Pacienti s CTEPH boli opísaní len zriedkavo. Stratifikácia podľa veku nebola skúmaná ani v jednej publikácii. Keďže len málo štúdií informovalo o farmakokinetických parametroch, pričom žiadna štúdia neinformovala súbežne o indikácii CTEPH a farmakokinetických údajoch, nie sú k dispozícii žiadne informácie o farmakokinetických vlastnostiach treprostínilu u starších pacientov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 13-týždňovej a 26-týždňovej štúdií s kontinuálnou subkutánnou infúziou sodnej soli treprostínilu došlo u potkanov a psov k reakciám v mieste podania infúzie (edém/erytém, zdureniny/opuchy, bolesť/citlivosť na dotyk). U psov sa pozorovali závažné klinické účinky (hypoaktivita, vracanie, riedka stolica a edém v mieste podania infúzie) a smrť (spojená s črevnou intususcepciou a prolapsom konečníka) u zvierat, ktorým bola podaná dávka ≥ 300 ng/kg/min. U týchto zvierat sa namerali priemerné rovnovážne hladiny treprostínilu v plazme 7,85 ng/ml. Plazmatické hladiny tejto úrovne sa u ľudí môžu dosiahnuť pri liečbe infúziami treprostínilu > 50 ng/kg/min.

Keďže sa nepreukázala nepretržitá dostatočná expozícia treprostinilu pre žiadne dávkovanie testované v reprodukčných štúdiách na potkanoch, tieto štúdie môžu byť nedostatočné z hľadiska možných účinkov na fertilitu, prenatalny a postnatalny vývoj.

Na zvieratách sa neuskutočnili žiadne dlhodobé štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu treprostinilu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

citrát sodný,  
kyselina chlorovodíková,  
metakrezol,  
hydroxid sodný,  
chlorid sodný,  
voda na injekcie.

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Po prvom otvorení

30 dní

Počas použitia formou kontinuálnej subkutánnej infúzie

Chemická, fyzikálna a mikrobiálna stabilita počas použitia jednorazového balenia (injekčná striekačka) nezriedeného Trepulmixu podaného subkutánne sa preukázala počas 72 hodín pri teplote 37 °C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Informácie o čase a podmienkach uchovávania počas používania sa nachádzajú v časti 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok: 10 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I uzavretá gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vybavená žltým viečkom.

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok: 10 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I uzavretá gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vybavená modrým viečkom.

Trepulmix, 5 mg/ml infúzny roztok: 10 ml liekovka z číreho skla typu I uzavretá gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vybavená zeleným viečkom.

Trepulmix, 10 mg/ml infúzny roztok: 10 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I uzavretá gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vybavená červeným viečkom.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxembursko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1419/001  
EU/1/19/1419/002  
EU/1/19/1419/003  
EU/1/19/1419/004

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. apríla 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Viedeň

Rakúsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KARTÓNOVÁ ŠKATUEKA – 1 mg/ml**

**1. NÁZOV LIEKU**

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

treprostinil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 1 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

Každá injekčná liekovka s 10 ml obsahuje 10 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok.

Obsahuje 1 injekčnú liekovku.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Nevyžadujú sa žiadne osobitné podmienky uchovávania.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxembursko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1419/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

ot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 1mg/ml**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok  
treprostinil  
SC

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

10 mg/10 ml

**6. INÉ**

SciPharm (logo)

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KARTÓNOVÁ ŠKATUEKA – 2,5 mg/ml**

**1. NÁZOV LIEKU**

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

treprostinil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 2,5 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 25 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok.

Obsahuje 1 injekčnú liekovku.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Nevyžadujú sa žiadne osobitné podmienky uchovávania.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxembursko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1419/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

<Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.>

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 2,5 mg/ml**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok  
treprostinil  
SC

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

25 mg/10 ml

**6. INÉ**

SciPharm (logo)

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KARTÓNOVÁ ŠKATUEKA – 5 mg/ml**

**1. NÁZOV LIEKU**

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok

treprostinil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 5 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok.

Obsahuje 1 injekčnú liekovku.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Nevyžadujú sa žiadne osobitné podmienky uchovávania.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxembursko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1419/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

:Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

<Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.>

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 5 mg/ml**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok  
treprostinil  
SC

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

50 mg/10 ml

**6. INÉ**

SciPharm (logo)

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KARTÓNOVÁ ŠKATUEKA – 10 mg/ml**

**1. NÁZOV LIEKU**

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

treprostinil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok.

Obsahuje 1 injekčnú liekovku.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Nevyžadujú sa žiadne osobitné podmienky uchovávania.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxembursko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1419/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

<Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.>

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 10 mg/ml**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok  
treprostinil  
SC

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

100 mg/10 ml

**6. INÉ**

SciPharm (logo)

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

**Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok**  
**Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok**  
**Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok**  
**Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok**

treprostínil

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Trepulmix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trepulmix
3. Ako používať Trepulmix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trepulmix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Trepulmix a na čo sa používa**

#### **Čo je Trepulmix**

Liečivo v Trepulmixe je treprostínil.

Treprostínil patrí do skupiny liekov, ktoré účinkujú podobným spôsobom ako prirodzene sa vyskytujúce prostacyklíny. Prostacyklíny sú látky podobné hormónom, ktoré znižujú krvný tlak tak, že uvoľňujú krvné cievy, čo spôsobuje, že sa rozšíria, a tým umožnia ľahší prietok krvi. Prostacyklíny môžu tiež ovplyvňovať prevenciu tvorby krvných zrazenín.

#### **Na čo sa Trepulmix používa**

Trepulmix sa používa na liečbu dospelých pacientov s neoperovateľnou chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH) alebo s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po chirurgickej liečbe (závažnosť klasifikovaná do funkčnej triedy WHO III alebo IV) na zlepšenie tolerancie záťaže a príznakov ochorenia. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia je ochorenie, pri ktorom je váš krvný tlak v krvných cievach medzi srdcom a pľúcami príliš vysoký, čo spôsobuje dýchavičnosť, závraty, únavu, mdloby, búšenie srdca alebo neobvyklý srdcový tep, suchý kašeľ, bolesť na hrudi a opuchy členkov alebo nôh.

#### **Ako Trepulmix účinkuje**

Trepulmix znižuje krvný tlak v pľúcnej tepne tak, že zlepšuje prietok krvi a znižuje množstvo práce, ktorú musí srdce vykonať. Zlepšený prietok krvi vedie k zvýšenému prívodu kyslíka do tela a zníženej záťaži srdca, čo spôsobuje, že funguje efektívnejšie. Trepulmix zlepšuje príznaky súvisiace s CTEPH a schopnosť cvičiť u pacientov, ktorí sú z hľadiska aktivity obmedzení.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trepulmix

### Nepoužívajte Trepulmix

- ak ste alergický na treprostinil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak vám bolo diagnostikované ochorenie s názvom „pľúcna venookluzívna choroba“. Ide o ochorenie, pri ktorom krvné cievy, ktoré vedú krv cez vaše pľúca, opuchnú a upchajú sa, čo vedie k vyššiemu tlaku v krvných cievach medzi srdcom a pľúcami,
- ak máte závažné ochorenie pečene,
- ak máte problém so srdcom, napríklad:
  - srdcový infarkt (infarkt myokardu) v priebehu posledných šiestich mesiacov,
  - závažné zmeny srdcového tepu,
  - závažnú ischemickú chorobu srdca alebo nestabilnú angínu,
  - bola vám diagnostikovaná porucha srdca, ako napríklad porucha srdcovej chlopne, ktorá spôsobuje, že srdce pracuje nedostatočne,
  - akékoľvek ochorenie srdca, ktoré nie je liečené alebo nie je pod starostlivým lekárskej dohľadom,
- ak máte špecifické vysoké riziko krvácania – napríklad aktívne žalúdočné vredy, poranenia alebo iné stavy krvácania,
- ak ste mali počas posledných 3 mesiacov mŕtvicu alebo akékoľvek iné prerušenie zásobovania mozgu krvou.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Trepulmix, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- máte akékoľvek ochorenie pečene,
- máte ochorenie obličiek,
- ste boli upozornený, že ste z lekárskeho hľadiska obézny (BMI vyšší ako 30 kg/m<sup>2</sup>),
- máte diétu so zníženým obsahom sodíka.

Počas vašej liečby Trepulmixom povedzte svojmu lekárovi:

- ak vám klesne krvný tlak (hypotenzia),
- ak sa u vás rýchlo zhoršia ťažkosti s dýchaním alebo pretrvávajúci kašeľ (môže to súvisieť s upchaním v pľúcach alebo s astmou alebo s iným stavom), **okamžite sa poraďte so svojim lekárom,**
- ak máte nadmerné krvácanie, pretože treprostinil môže zvýšiť toto riziko zabránením zrážania krvi.

### Deti a dospievajúci

Trepulmix sa nesmie podávať deťom ani dospievajúcim.

### Iné lieky a Trepulmix

Ak teraz užívate/používate alebo ste v poslednom čase užívali/používali, či práve budete užívať/používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- lieky používané na liečbu **vysokého krvného tlaku** (antihypertenzíva alebo iné vazodilatanciá),
- lieky používané na zvýšenie rýchlosti **močenia** (diuretiká) vrátane furosemidu,
- lieky, ktoré zastavujú **zrážanie krvi** (antikoagulanciá), ako sú warfarín, heparín alebo lieky na báze oxidu dusnatého,
- akékoľvek nesteroidové protizápalové lieky (**NSAID**) (napr. kyselina acetylsalicylová, ibuprofén),
- lieky, ktoré môžu zvýšiť alebo znížiť účinok Trepulmixu (napr. gemfibrozil, rifampicín, trimetoprim, deferasirox, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný), pretože vám lekár možno bude musieť upraviť dávkovanie Trepulmixu.

### Tehotenstvo a dojčenie

Trepulmix sa neodporúča ak ste tehotná, plánujete otehotnieť alebo si myslíte, že ste tehotná, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné. Bezpečnosť tohto lieku pri použití počas tehotenstva nebola stanovená.

Počas liečby Trepulmixom sa dôrazne odporúča antikoncepcia.

Trepulmix sa neodporúča používať počas dojčenia, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné. Ak vám bol predpísaný Trepulmix, odporúča sa prestať dojčiť, pretože nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Trepulmix môže vyvolať nízky krvný tlak so závratmi alebo mdlobami. V takom prípade nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje a poraďte sa so svojim lekárom.

#### **Trepulmix obsahuje sodík**

Ak máte diétu s kontrolovaným obsahom sodíka, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár to vezme do úvahy.

#### Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 36,8 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej/stolovej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 1,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelú osobu.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 37,3 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej/stolovej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 1,9 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelú osobu.

#### Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 39,1 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej/stolovej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 2,0 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelú osobu.

#### Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 37,4 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej/stolovej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 1,9 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelú osobu.

### **3. Ako používať Trepulmix**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Trepulmix sa podáva neriedený vo forme plynulej subkutánnej infúzie (pod kožu) cez malú hadičku (kanylu), ktorá je umiestnená na bruchu alebo stehne;

Trepulmix sa cez hadičku posúva pomocou prenosnej pumpy.

Predtým, ako opustíte nemocnicu alebo kliniku, lekár vám vysvetlí, ako sa Trepulmix pripravuje a akou rýchlosťou má pumpa dodávať treprostín. Musíte tiež dostať informácie o tom, ako sa pumpa správne používa a čo máte urobiť, ak prestane fungovať. Tieto informácie majú tiež zahŕňať, koho treba kontaktovať v prípade neočakávanej udalosti.

Preplachovanie infúzneho prívodu počas pripojenia môže spôsobiť náhodné predávkovanie.

### Dospelí pacienti

Trepulmix je dostupný ako 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml alebo 10 mg/ml infúzny roztok. Váš lekár určí vhodnú rýchlosť a dávku infúzie podľa vášho stavu.

### Starší pacienti

Pre týchto pacientov nie sú potrebné osobitné úpravy dávky.

### Pacienti s ochorením pečene alebo obličiek

Váš lekár určí vhodnú rýchlosť a dávku infúzie podľa vášho stavu.

### Rýchlosť infúzie

Rýchlosť infúzie sa môže znížiť alebo zvýšiť v závislosti od prípadu, a to **len pod lekárskym dohľadom**.

Cieľom úpravy rýchlosti infúzie je stanoviť účinnú udržateľnú rýchlosť, ktorá zlepšuje príznaky CTEPH a minimalizuje akékoľvek nežiaduce účinky.

Ak sa vaše príznaky zhoršia, ak potrebujete úplný oddych, ak ste pripútaný na lôžko alebo kreslo, alebo ak vám akákoľvek fyzická činnosť spôsobuje nepríjemný pocit a vaše príznaky sa objavujú v stave pokoja, nezvyšujte si dávku bez porady s lekárom. Je možné, že Trepulmix už nebude stačiť na liečbu vášho ochorenia a bude potrebná iná liečba.

### **Ak použijete viac Trepulmixu, ako máte**

Ak sa náhodne predávkujete Trepulmixom, môže sa u vás objaviť nevoľnosť, vracanie, hnačka, nízky krvný tlak (závrat, točenie hlavy alebo mdloby), sčervenanie kože a/alebo bolesť hlavy.

Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, musíte okamžite kontaktovať svojho lekára alebo nemocnicu. Váš lekár môže znížiť alebo prerušiť infúziu, kým sa vaše príznaky nevymiznú. Infúzny roztok Trepulmix sa môže začať podávať neskôr v dávkach, ktoré odporučí váš lekár.

### **Ak prestanete používať Trepulmix**

Vždy používajte Trepulmix podľa pokynov vášho lekára alebo zdravotníckeho špecialistu. Neprestaňte používať Trepulmix, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Náhle vysadenie alebo zníženie dávky Trepulmixu môže spôsobiť návrat pľúcnej arteriálnej hypertenzie s možnosťou rýchleho a závažného zhoršenia vášho ochorenia.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- rozšírenie krvných ciev,
- bolesť v okolí miesta zavedenia infúzie,
- reakcia v okolí miesta zavedenia infúzie,
- krvácanie alebo tvorba modrín v okolí miesta zavedenia infúzie,
- bolesti hlavy,
- nevoľnosť,
- hnačka,
- bolesť čeluste.

### Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- závrat,
- točenie hlavy alebo mdloby spôsobené nízkym krvným tlakom,

- kožné vyrážky,
- bolesť svalov (myalgia),
- bolesť kĺbov (artralgia),
- opuch chodidiel, členkov, nôh alebo zadržiavanie tekutín,
- návaly tepla,
- bolesť v rukách a/alebo nohách.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- opuch očného viečka (edém viečka),
- poruchy trávenia,
- vracanie,
- svrbenie kože,
- exantém,
- bolesť chrbta,
- znížená chuť do jedla,
- únava.

Iné možné vedľajšie účinky pozorované u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH):

- epizódy krvácania, napríklad: krvácanie z nosa, vykašliavanie krvi, krv v moči, krvácanie d'asien, krv v stolici.

Iné možné vedľajšie účinky pozorované počas klinickej praxe:

- infekcia v mieste zavedenia infúzie,
- absces (vred) v mieste zavedenia infúzie,
- zníženie počtu krvných doštičiek (trombocytov) v krvi (trombocytopénia),
- bolesť kostí,
- kožné vyrážky so zmenou sfarbenia kože alebo vystúpenými hrčami,
- infekcia tkaniva pod kožou (celulitída).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Trepulmix**

**Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.**

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek si nevyžaduje žiadne osobitné podmienky uchovávania.

Injekčná liekovka lieku Trepulmix sa musí použiť alebo zlikvidovať do 30 dní od prvého otvorenia.

Počas plynulej subkutánnej infúzie sa musí použiť jeden zásobník (injekčná striekačka) neriedeného Trepulmixu do 72 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenie injekčnej liekovky, zmenu zafarbenia alebo iné znaky poškodenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Trepulmix obsahuje

Liečivo je treprostinil

#### Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 1 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 10 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

#### Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 2,5 mg treprostinilu (ako sodná soľ)

Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 25 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

#### Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 50 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

#### Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 100 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Ďalšie zložky sú:

citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie (Pozri časť 2 „Trepulmix obsahuje sodík“).

### Ako vyzerá Trepulmix a obsah balenia

Trepulmix je číry, bezfarebný až svetložltý roztok dostupný v 10 ml injekčnej liekovke z číreho skla uzavretej gumenou zátkou a farebne označeným viečkom:

#### Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok má žlté gumené viečko.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok má modré gumené viečko.

#### Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok má zelené gumené viečko.

#### Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok má červené gumené viečko.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxembursko

### Výrobca

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Viedeň  
Rakúsko

Ak potrebujete akékoľvek informácie o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tél/Tel: +43 1 5037244

**България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)  
Тел.: + 43 1 5037244

**Česká republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)  
Tel: + 43 1 5037244

**Danmark**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)  
Tlf: + 43 1 5037244

**Deutschland**

AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH  
Tel: + 49 89 99 740 7600

**Eesti**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Ελλάδα**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)  
Τηλ: + 43 1 5037244

**España**

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.  
Tel: +34 91 395 40 84

**France**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche)  
Tél: + 43 1 5037244

**Hrvatska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Ireland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Ísland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austurríki)  
Sími: + 43 1 5037244

**Italia**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Luxembourg/Luxemburg**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tél/Tel: + 43 1 5037244

**Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztia)  
Tel.: + 43 1 5037244

**Malta**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-Awstrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Nederland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Oostenrijk)  
Tel: + 43 1 5037244

**Norge**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)  
Tlf: + 43 1 5037244

**Österreich**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 5037244

**Polska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel.: + 43 1 5037244

**Portugal**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**România**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Slovenija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakúsko)  
Tel: + 43 1 5037244

**Suomi/Finland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)  
Puh/Tel: + 43 1 5037244

**Κύπρος**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)  
Τηλ: + 43 1 5037244

**Sverige**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)  
Tel: + 43 1 5037244

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>